

ALPHA-PHENOXYACETIC ACID DERIVS.

Publication Number: 53-071071 (JP 53071071 A) , June 24, 1978

Inventors:

- KUROZUMI SELJI
- YU TAKESHI
- KOBAYASHI MAKIKO
- HASHIMOTO YOSHINOBU

Applicants

- TEIJIN LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 51-146551 (JP 76146551) , December 08, 1976

International Class (IPC Edition 2):

- C07D-277/66

JAPIO Class:

- 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY--- Organic Compounds)
- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

Abstract:

PURPOSE: .alpha.-Phenoxyacetic acid derivs. I(R(sup 1) is H, 1-10C hydrocarbon residue; R(sup 2) is H, 1-10C hydrocarbon residue; inorganic or organic basic cation), e.g. 2-(m-(.alpha.-ethoxycarbonyl)-etoxyphenyl) benzothiazole. (From: *Patent Abstracts of Japan*, Section: C, Section No. 21, Vol. 02, No. 105, Pg. 1996, August 30, 1978)

JAPIO

© 2005 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.
Dialog® File Number 347 Accession Number 269071

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭53—71071

⑤Int. Cl.²
C 07 D 277/66

識別記号

⑥日本分類
16 E 352

庁内整理番号
6762—44

④公開 昭和53年(1978)6月24日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

④α-フェノキシ酢酸誘導体

②特 願 昭51—146551

②出 願 昭51(1976)12月8日

⑦発 明 者 黒住精二

日野市多摩平5—15—6

同 融健

日野市多摩平3—18—4

⑦発 明 者 小林真喜子

日野市日野2634

同 橋本喜信

藤沢市鵠沼海岸7—6—8

⑦出 願 人 帝人株式会社

大阪市東区南本町1丁目11番地

⑦代 理 人 弁理士 前田純博

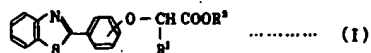
明 細 書

1. 発明の名称

α-フェノキシ酢酸誘導体

2. 特許請求の範囲

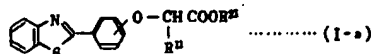
1. 下配式(I)



〔式中、R¹は水素原子又は炭素数1～10の炭化水素基、R²は水素原子、炭素数1～10の炭化水素基または無機もしくは有機塩基カチオン。〕

で表わされるα-フェノキシ酢酸誘導体。

2. 下配式(I-a)



〔式中、R²は水素原子またはメチル基、R³は水素原子、メチル基またはエチル基。〕

で表わされる特許請求の範囲第1項に記載のα-フェノキシ酢酸誘導体。

1. フェノキシ基のフェニレン基がp-フェニレン又はp-フェニレンである特許請求の範囲第1項又は第2項のいずれかに記載のα-フェノキシ酢酸誘導体。

1. 発明の詳細な説明

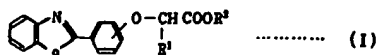
本発明はα-フェノキシ酢酸誘導体に關する。更に詳細には医薬として有用なベンゾテアゾール骨格を含むα-フェノキシ酢酸誘導体を提供するものである。

従来、α-フェノキシ酢酸誘導体のあるものは、抗炎症活性、及び低コレステロール活性、低脂質活性を示すことが知られている。(例えば、米国特許第3,960,874(1976)、特開昭51-82228号およびベルギー特許第855873(1976)参照)。しかしながら本発明者の知る限りベンゾテアゾール環のような活性の置換基を有するα-フェノキシ酢酸誘導体は知られていない。

本発明者は、上記の如き薬理活性を期待される新規な α -フェノキシ酢酸誘導体を提供べく鋭意研究した結果、本発明に到達したものである。

すなわち、本発明は、

下記式(I)



式中、R¹は水素原子又は炭素数1～10の炭化水素基、R²は水素原子、炭素数1～10の炭化水素基または無機もしくは有機塩基カチオン。

で表わされる α -フェノキシ酢酸誘導体である。

上記式中、R¹は水素原子又は炭素数1～10の炭化水素基である。炭素数1～10の炭化水素基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、グラニル基等である。又、R²は水素原子、炭素数1～10の炭化水素基または無機も

本発明の上記式(I) (式(I-a)を含む)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体の例をあげれば、例えば、

2-(m -(α -エトキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール、

2-(m -(α -ヒドロキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール、

2-(p -(α -ヒドロキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール

2-(m -(α -メトキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール、

2-(m -(α - i -ブトキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール、

2-(p -(ヒドロキシカルボニル)メトキシフェニル)ベンゾチアゾール、

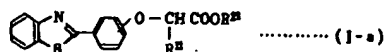
2-(p -(デシルオキシカルボニル)メトキシフェニル)ベンゾチアゾール

等をあげることができる。

しかし、本発明で提供されるフェノキシ酢酸誘導体は、下記反応式に従って、アミノチオ

しくは有機塩基カチオンである。炭素数1～10の炭化水素基としては、例えば、上記と同じ基があげられ、無機もしくは有機塩基カチオンとは、カルボキシル基と無機もしくは有機塩基とで形成された塩中に占める無機もしくは有機塩基に由来するカチオンを意味しており、従つて、塩の表現で3の例をあげれば、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等があげられる。

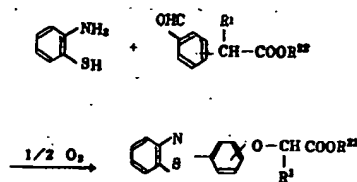
しかし、本発明で提供されるフェノキシ酢酸誘導体の好ましい態様は、下記式(I-a)、



式中、R¹は水素原子またはメチル基、R²は水素原子、メチル基またはエチル基。

で表わされるものである。また、フェノキシ基のフェニレン基の結合方式についてみれば、フェノキシ基のフェニレン基が m -フェニレン又は p -フェニレン基のものが好ましい。

フェノールとアルデヒド(II)とを縮合せしめることにより容易に製造することができる。



上記反応式中、R¹の定義は前記に同じであり、R²は炭素数1～10の炭化水素基である。

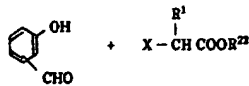
この反応は、例えば、H.P.Lankelmaら、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.) 53 379 (1932)および仏国特許第233049号明細書に記載された方法に従つて、本質的に行なわれる。

すなわち、通常ピリジン媒体中でアミノチオフェノールとアルデヒド(II)とを、混合加熱することにより行なわれる。このとき、反応系中に酸素を吹き込むことにより、中間に生成するベンゾチアゾリン環を含む中間体を容易に目的物

とすることができる。

かくして得られた α -フェノキシ酢酸誘導体は通常はエステル形で単離されるので、必要に応じてこれを加水分解することにより、上記式(1)中 R_2 が水素原子である化合物に変換せしめることができる。また、これを所望により、それ自体公知の方法により塩基と反応させることにより、そのナトリウム塩、カリウム塩、トリエチルアミン塩、等の無機もしくは有機塩基との塩に導くことができる。

この方法で出発原料として使用するアルデヒド(II)は、 α -ハロ酢酸エステル誘導体(III)とヒドロキシベンゾアルデヒドを、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムの如き塩(M_2CO_3)共存下に反応させる(下記反応式)ことにより製造される。



る。

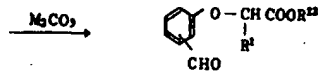
以下に実施例をあげて説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

0-アミノチオフェノール375gをピリジン4mlに溶解し40℃でm-(α -エトキシカルボニル)エトキシベンゾアルデヒド666gを滴下し、その後反応温度を上げて90~100℃で一時間反応させた。反応液よりピリジンを除去し、希塩酸(0.5N)5mlを加えて、これに空気を2時間吹き込んだ後エーテルで抽出した。抽出液を常法により処理して1.05gの粗生成物を得た。

このものを薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エテル=8:2)で精製して812mgの2-(m-(α -エトキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール(収率84%)を得た。

このものは下記の性状を示した。



上記反応式中、 R^1 , R^2 の定義は上記に同じ、Mはアルカリ金属を表わしている。

反応に用いる溶媒としては、アセトン、メチエチルケトンの如きケトン類が好ましく用いられる。反応は通常は室温付近、すなわち5~40℃付近で、また場合によつては溶媒の濃縮下に行なわれる。反応後生成物は局生する無機塩を除去した後、母液から溶媒を除去して得られる。精製は蒸留等によつて容易に行なわれる。

本発明のフェノキシ酢酸誘導体は、コレステロール、脂質低下作用あるいは抗血小板作用、等の生理活性を有することが期待され、従つて抗動脈硬化剤として用いようと十分期待される有用な化合物である。

例えば、2-(m-(α -ヒドロキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾールは抗炎症作用を有し、抗炎症剤として有用であ

TLC(シクロヘキサン:酢酸エテル=8:2); $R_f=0.30$,
nmr(CDCl_3 溶媒); 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.60(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7\text{Hz}$),
4.75(1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.2~8.1(8H, m),
mass(70 eV, m/e); 327(M^+).

実施例 2

2-(m-(α -エトキシカルボニル)エチルフェニル)ベンゾチアゾール462mgを1N 苛性ソーダ1.6mlと、テトラヒドロフラン4mlとの中に溶解し、室温にて2時間反応させた。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後酢酸エテルで抽出した。抽出物を常法により処理し、425mgの2-(m-(α -ヒドロキシカルボニル)エチルフェニル)ベンゾチアゾール(収率98%)を得た。このものの性状は下記の通りである。

mp; 152~154℃

nmr(CDCl_3); 1.7(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.0(pH, q, $J=7\text{Hz}$), 6.8~8.3(8H, m), 8.4(1H, bs)

mass (70 eV, m/e): 299 (M⁺),

実施例 3

O-アミノチオフェニール 370 ㎎をピリジン 5 ml に溶解し、30~40℃でp-(α-エトキシカルボニル)エトキシベンゾアルデヒド 650 ㎎を滴下し、その後反応液を30分間加熱還流した。反応後、反応混合物よりピリジンを溜去し、希塩酸(0.5N)-5 mlを加えて、空気を2時間吹き込んだ後、エーテルで抽出した。

抽出液を常法により処理して0.97gの粗生成物を得た。

このものを薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エテル=8:2)で精製して、760 ㎎の2-(p-(α-エトキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール(収率77%)を得た。

このものは下記の性状を示した。

TLC(シクロヘキサン:酢酸エテル=8:2)Rf=0.25,

メトオキシカルボニルメトオキシベンゾアルデヒド 420 ㎎を加え、実施例1の方法と同様に反応処理して、650 ㎎の粗生成物を得た。

これを薄層クロマトグラフィー(ベンゼン酢酸エテル=4:1)で精製して、475 ㎎の2-(m-メトオキシカルボニルメトオキシフェニル)ベンゾチアゾール(収率76%)を得た。このものの性状は下記の通りである。

TLC(ベンゼン:酢酸エテル=4:1); Rf=0.75,

nmr (C₆D₆ 溶液): 3.60 (3H, s), 4.60 (2H, s),

6.3~8.2 (8H, m),

mass (70 eV, m/e): 299 (M⁺),

実施例 6

2-(m-メトオキシカルボニルメトオキシフェニル)ベンゾチアゾール 303 ㎎を1N 荷性ソーダ 1.0 ml とテトラヒドロフラン 2 ml とを用いて実施例2の方法と同様に処理して、270 ㎎の2-(m-ヒドロキシカルボニルメトオキシフェニル)ベンゾチアゾール(収率95%)

nmr (C₆D₆ 溶液): 1.23 (3H, t, J=7Hz),

1.60 (3H, d, J=7Hz), 4.10 (2H, q, J=7Hz),

4.65 (1H, q, J=7Hz), 6.1~8.2 (8H, m),

mass (70 eV, m/e): 327 (M⁺)

実施例 4

2-(p-(α-エトキシカルボニル)エトキシフェニル)ベンゾチアゾール 350 ㎎を1N 荷性ソーダ 1.5 ml とテトラヒドロフラン 2 ml とを用いて実施例2の方法と同様に処理して、213 ㎎の2-(p-(α-ヒドロキシカルボニル)エタルフエニル)ベンゾチアゾール(収率67%)を得た。このものの性状は下記の通りである。

mp: 161~165℃

mass (70 eV, m/e): 299 (M⁺),

実施例 5

O-アミノチオフェニール 250 ㎎をピリジン 5 ml に溶解し、これに30~50℃でmm-

を得た。

このものの性状は下記の通りである。

mp: 143~148℃

mass (70 eV, m/e): 285 (M⁺),

特許出願人 帝人株式会社

代理人 弁理士 前田 純 博